

Colección

Trabajos Clave

Serie

Anticonceptivos Orales Combinados

Actualización en Anticoncepción Oral

Anita L. Nelson, MD

David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, EE.UU.

Expert Opinion on Pharmacotherapy

16(18):2759-2772, 2015



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Actualización en Anticoncepción Oral

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIC sobre la base del artículo
**An Update on New Orally Administered
Contraceptives for Women**

de
Nelson A

integrante de
David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por
Expert Opinion on Pharmacotherapy
16(18):2759-2772, 2015

En los últimos años se han desarrollado dos formulaciones de anticonceptivos orales diarios, con diferencias considerables con los compuestos previos. En estas formulaciones se utilizan progestágenos nuevos que inducen mayor supresión endometrial. También han aparecido los esquemas de uso extendido de formulaciones existentes, con el fin de reducir el número de días de metrorragia.

Introducción

En muchos países desarrollados los anticonceptivos orales (ACO) representan la principal forma de anticoncepción, pero en los últimos años han aparecido pocas formulaciones nuevas, en parte debido a que hay saturación de productos en el mercado; sólo en los Estados Unidos hay más de 90 presentaciones aprobadas por las autoridades. Los costos de investigación y desarrollo han aumentado considerablemente en el último tiempo, debido a que los requerimientos para los ensayos clínicos son cada vez más estrictos, y a que suele haber problemas con las patentes, por lo cual hay poco tiempo para que las compañías farmacéuticas recuperen su inversión. Muchas empresas que prestan servicios prefieren que se utilicen versiones genéricas de los fármacos.

En los últimos años aparecieron dos formulaciones nuevas de ACO en el mercado, con el reemplazo del etinilestradiol (estrógeno potente de acción prolongada) por estradiol (compuesto que se metaboliza más rápidamente) o bien cambios en el esquema de dosificación diseñados para reducir las metrorragias no planificadas. El objetivo del presente estudio fue describir las características más importantes de estos nuevos ACO sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos originales y más recientes, con el fin de ayudar a identificar qué mujeres se verán beneficiadas con su uso.

Reemplazo de etinilestradiol por estradiol

Desde hace más de 30 años se utiliza etinilestradiol como el estrógeno presente en todos los anticonceptivos orales y transdérmicos, como reemplazo del mestranol, profármaco utilizado inicialmente. La dosis de mestranol que se utiliza en la única formulación aún disponible es la de 50 µg, equivalente a 35 a 40 µg de etinilestradiol. Anteriormente había una única formulación que contenía estradiol: la combinación de valerato de estradiol y acetato de ciproterona, aprobada en Finlandia para mujeres mayores de 35 años. El etinilestradiol es absorbido en el intestino delgado y luego de dos horas se observa un pico de concentración plasmática del fármaco,

seguido por otro pico algunas horas después, secundario al efecto de la circulación enterohepática. Este compuesto es más resistente al metabolismo hepático mediado por las enzimas 3A4 del citocromo P450 en comparación con el estradiol, pero finalmente es metabolizado mediante la hidroxilación del anillo aromático, y excretado en orina y heces como conjugados con glucurónido y sulfato. Las bacterias del intestino delgado son capaces de eliminar la conjugación, por lo que se observan ciclos múltiples de reabsorción y pasaje hepático. En la circulación sistémica el 97% del etinilestradiol se encuen-

Tabla 1. Diferencias en las características de los anticonceptivos orales diarios nuevos.

Valerato de estradiol y dienogest	Formulación en cuatro fases con inicio con estrógenos 26 comprimidos activos, 2 placebo Valerato de estradiol: éster con absorción intestinal Dienogest: actividad endometrial fuerte y supresión ovárica directa
Acetato de nomegestrol y estradiol	Formulación monofásica de 2.5 mg de nomegestrol y 1.5 mg de estradiol 24 comprimidos activos y 4 placebo Metabolismo rápido del estradiol Nomegestrol: un progestágeno puro
Esquema de ciclo trifásico extendido	42 comprimidos con 20 µg de etinilestradiol y 0.15 µg de levonorgestrel 21 comprimidos con 25 µg de etinilestradiol y 0.15 µg de levonorgestrel 21 comprimidos con 30 µg de etinilestradiol y 0.15 µg de levonorgestrel 7 comprimidos con 10 µg de etinilestradiol
Esquema de ciclo flexible extendido	20 µg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona diarios por ≥ 25 días Ante tres días de metrorragia, abandonar los comprimidos por cuatro días y luego reiniciar el tratamiento

tra unido a albúmina, con biodisponibilidad de 38% a 48% y tiempo de vida media de 36 ± 13 horas.

El principal riesgo asociado con el uso de estrógenos en los ACO es el mayor riesgo de tromboembolismo arterial y venoso; este último se relaciona especialmente con la dosis, y posiblemente con la potencia, del compuesto. En las formulaciones antiguas se utilizaban 50 a 150 μg de etinilestradiol o mestranol, y el riesgo era mayor en comparación con las dosis de menos de 50 μg (aunque no habría mayores beneficios cuando se usan dosis menores de 30 μg). El estrógeno induce la producción hepática de factores intrínsecos de la coagulación, con menor liberación de antitrombina III y otros factores relacionados con control y estabilización de la formación de trombos. El componente de progestina del ACO podría modular este efecto sobre el hígado: las formulaciones más androgénicas (como las que contienen levonorgestrel) se asocian con menor efecto de estimulación de factores protrombóticos por parte del etinilestradiol, en comparación con compuestos menos androgénicos (como el norgestimato, el desogestrel o el gestodeno) o antiandrogénicos (drospirenona). Para evaluar estos efectos se han utilizado marcadores como la globulina que se une a hormonas sexuales, pero podrían no reflejar adecuadamente el riesgo de tromboembolismo venoso asociado con el tratamiento. Recientemente aparecieron dos progestágenos nuevos, el dienogest y el acetato de nomegestrol, y dado que su efecto sobre el endometrio es potente, es posible utilizarlos como ACO en combinación con estradiol, estrógeno más débil y con menor tiempo de vida media en comparación con otros compuestos.

Una formulación de ACO diseñada recientemente es la de valerato de estradiol y dienogest, con reducción y aumento progresivos de la dosis de estos compuestos en ciclos de 26 días seguidos de dos días de placebo. Se administran inicialmente tres comprimidos con 3 mg de estradiol, uno por día, luego cinco comprimidos con 2 mg de este fármaco y 2 mg del progestágeno seguidos de 17 comprimidos con 2 mg de estradiol y 3 mg de dienogest, y finalmente 2 días de 1 mg de estradiol y 2 comprimidos con placebo. En Europa, el dienogest es utilizado hace más tiempo, para el tratamiento de la endometriosis, para la terapia de reemplazo hormonal de la posmenopausia (en conjunto con estrógenos) y como ACO junto con etinilestradiol. Su tiempo de vida media es de 11 horas, la biodisponibilidad oral es alta (90%) y tiene efecto antiproliferativo potente sobre las células endometriales, con poca inhibición de la secreción de gonadotropinas y 40% de la actividad antiandrogénica de la ciproterona. El dienogest circula unido a albúmina en un 90%, y es metabolizado ampliamente por hidroxilación y conjugación del citocromo P450 3A4; el 75% del fármaco es eliminado rápidamente en la orina, y la proporción restante, en las heces, y luego de tres días de dosificación se observan concentraciones plasmáticas estables.

En estudios de 12 a 24 semanas de duración se observó que el uso de 2 mg diarios de dienogest se asociaba con alivio del dolor relacionado con la endometriosis (90.6% de las mujeres tratadas informan mejoría moderada o superior), en forma superior al placebo y similar a la de los agonistas de la hormona que libera gonadotropinas. Este compuesto induce la reducción de tamaño de las lesiones de endometriosis, con poco impacto sobre la densidad mineral ósea, y el efecto se mantiene incluso por 24 semanas luego del abandono del tratamiento. El dienogest sería eficaz para tratar la endometriosis de vejiga y la profunda, y la seguridad y tolerancia a este fármaco serían adecuadas incluso cuando se utiliza por 65 semanas. Existen

indicios de que sería una alternativa útil para el tratamiento de la adenomiosis, incluso las formas que resisten el efecto del acetato de noretisterona, con mejor calidad de vida y menor dolor. El uso conjunto de dienogest y quimioterapia se asoció con efectos de protección del daño ovárico y la reducción en la fertilidad inducidas por los quimioterápicos.

El valerato de estradiol es absorbido en forma rápida y completa en el tracto gastrointestinal e hidrolizado a estradiol durante la absorción (con liberación de 76% de este fármaco). Los efectos biológicos de 2 mg de este compuesto son equivalentes a dosis de 20 μg de etinilestradiol en cuanto a la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. El valerato de estradiol es metabolizado en el hígado mediante el citocromo P450 1A2, 3A4 y 2C9, y posteriormente por CYP2C9, CYP2C19 y CYP2C8 a estrona, compuesto con 10% de la potencia del estradiol. La estrona luego es conjugada con sulfatos y glucurónidos; los conjugados vuelven a la circulación o, en menor parte, son eliminados al tracto gastrointestinal. El estradiol se une a albúmina en 60%, 2.2% circula libremente y 38% se une a la globulina para hormonas sexuales; el tiempo de vida media es de 13 a 20 horas y 90% del compuesto se excreta vía renal.

La combinación de valerato de estradiol y dienogest se asocia con efectos de vasodilatación (mediados por serotonina y monofosfato de guanosina cíclica) y menor inducción de síntesis de proteínas hepáticas (incluyendo poca modificación de los factores de la coagulación), inducción de mayores niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y poco efecto sobre la resistencia a la insulina, en comparación con las combinaciones con etinilestradiol (relacionadas con alteraciones en la coagulación, menor HDLc y mayor resistencia a la insulina). La concentración plasmática de valerato de estradiol y dienogest es susceptible a cambios en las tasas de eliminación metabólica relacionados con la presencia de inductores (como rifampicina) o inhibidores (ketoconazol o eritromicina) de P450 3A4. En estudios de biopsia endometrial de mujeres tratadas con esta combinación se observó atrofia, inactivación o fenotipo secretorio de este tejido en 80.9% de los casos, sin anomalías detectadas tras 20 meses de tratamiento, a pesar de los cuatro días del ciclo en los que sólo hay exposición a estrógenos.

En tres ensayos clínicos importantes se evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de valerato de estradiol y dienogest, y se observó que en los Estados Unidos y Europa se habían registrado 19 embarazos en 2266 mujeres de 18 a 50 años (18 gestaciones en 1687 mujeres de 18 a 35 años) luego de 13 ciclos, de los cuales la mitad fueron atribuidos a errores en la toma de los comprimidos. Mediante el método de Kaplan-Meier se estimó que la probabilidad acumulativa al año de que hubiera fracaso del ACO era de 0.0091, y se observó que en los Estados Unidos la probabilidad de embarazo era mayor en comparación con Europa, posiblemente por la exclusión de ciclos sin actividad sexual y de aquellos en los que se había utilizado algún otro método anticonceptivo.

La proporción de mujeres que recibieron esta combinación en quienes no hubo metrorragias por privación en alguno de los primeros 13 ciclos fue de 19% a 23%, y 59% a 66% de aquellas que informaron sangrado refirieron que la intensidad había sido leve. En 13% a 21% de las mujeres se detectó metrorragia durante el ciclo, con tendencia a reducción con el tiempo (media de 1.7 y 0.7 días en el ciclo 2 contra el 13, respectivamente) e intensidad generalmente leve. Sólo 3.0% de las participantes abandonaron el tratamiento debido a irregu-

Tabla 2. Hallazgos de estudios clínicos con anticonceptivos orales de cuatro fases con valerato de estradiol y dienogest.

Anticoncepción
<ul style="list-style-type: none"> Tasa de fracaso del primer año: índice de Pearl de 1.01
Sangrado menstrual abundante (idiopática)
<ul style="list-style-type: none"> Reducción en la metrorragia de 64.2% a 69.4%
Otros efectos no anticonceptivos estudiados
<ul style="list-style-type: none"> Mayor reducción de la frecuencia e intensidad de las cefaleas durante la fase de placebo, en comparación con etinilestradiol y levonorgestrel Mayor reducción en el dolor pelviano durante la fase de placebo, en comparación con etinilestradiol y levonorgestrel Reducción en la migraña asociada con la menstruación en comparación con el inicio del estudio (64% de resolución de los cólicos relacionados con la migraña) Sin efecto negativo sobre la función sexual, similar a etinilestradiol y levonorgestrel Reducción en el dolor pelviano en mujeres con endometriosis (61%) en comparación con antiinflamatorios no esteroides (0%) Reducción significativa en el acné en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico

laridades en las metrorragias, y se observaron efectos adversos graves relacionados con los fármacos en 0.3% de las mujeres (incluyendo trombosis venosa e infarto de miocardio). Entre el ciclo 7 y el 28 hubo abandono del tratamiento en 10.2% de las mujeres debido a efectos adversos, pero la satisfacción con respecto a la combinación fue en general alta. El uso de valerato de estradiol y dienogest se asoció con menor número de días de metrorragia y mayores tasas de amenorrea en comparación con la combinación de 20 µg de etinilestradiol y 0.1 mg de levonorgestrel. Esta primera combinación fue evaluada, además, para el tratamiento de los sangrado menstruales abundantes, y es el único ACO aprobado para esta indicación por la *Food and Drug Administration* estadounidense (se asoció con 88% menor volumen de las metrorragias y efecto superior al placebo, si bien no se comparó formalmente su eficacia con otras formulaciones de ACO). Otros beneficios de esta combinación no relacionados con la anticoncepción son la mayor productividad y la mejoría en las actividades de la vida diaria (relacionadas con la menor intensidad de la metrorragia), menores síntomas de dismenorrea, menor frecuencia e intensidad de cefaleas y dolor pelviano y mejor función sexual, en comparación con etinilestradiol y levonorgestrel.

Otra formulación en la que se reemplaza el etinilestradiol es la administración de 2.5 µg de acetato de nomegestrol y 1.5 mg de estradiol. El nomegestrol es un agonista completo de la progesterona (sin efecto sobre el receptor de estrógenos o actividad androgénica, sobre los mineralocorticoides, los glucocorticoides o el metabolismo lipídico, de carbohidratos, del hueso o del sistema cardiovascular), con mayor afinidad por el receptor en comparación con la hormona natural, que fue utilizado durante muchos años para el tratamiento de los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia. Tras la administración de 2.5 mg de nomegestrol vía oral el compuesto es absorbido rápidamente, con concentración plasmática máxima luego de 1.5 horas, biodisponibilidad de 63.4% y niveles estables tras cinco días de dosificación. El tiempo de vida media de eliminación es de 45.9 horas, por lo que el riesgo de la omisión de algunos comprimidos se asocia con menor riesgo en comparación con otros fármacos. El nomegestrol es metabolizado por el citocromo P450 3A4 y 2A6, y

Tabla 3. Eficacia de estradiol y acetato de nomegestrol según el lugar del estudio. Ensayo clínico aleatorizado.

Número total de individuos	Nomegestrol y estradiol		Drospirenona y etinilestradiol	
	América	Europa, Australia y Asia	América	Europa, Australia y Asia
Número total de individuos	1666	1591	554	535
Sujetos que completaron 1 año	59%	72%	62%	76.6%
Índice de Pearl (18 a 35 años)	1.27	0.38	1.89	0.81
Tasas acumulativas de embarazo	1.09%	0.33%	1.75%	0.64%
Abandono debido a efectos adversos	17.3%	17.3%	10.1%	6.1%
Informe de aumento de peso	9.5%	7.9%	5.2%	6.1%

no se une a la globulina para hormonas sexuales. El estradiol es sometido a un primer paso metabólico en el aparato gastrointestinal y el hígado, con una biodisponibilidad de 1% a 5%. La combinación de estos fármacos es administrada en esquemas monofásicos de 24 días de compuestos activos y cuatro días libres de hormonas.

En la comparación de esta combinación con la de 30 µg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona (con 21 días de fármacos y 7 de placebo) se observó que la duración de la metrorragia era menor en quienes recibieron nomegestrol (en parte porque la incidencia de amenorrea en este grupo fue mayor), sin diferencias en cuanto a la tasa de sangrado durante el ciclo pero con mayor abandono del tratamiento en las tratadas con nomegestrol. Cuando se comparó esta nueva estrategia con el uso de 30 µg de etinilestradiol y 100 mg de levonorgestrel se detectó que el perfil lipídico era similar, así como la función suprarrenal y tiroidea o la densidad mineral ósea, con diferencias en cuanto al metabolismo de carbohidratos (con mayor área bajo la curva de glucosa en las expuestas a levonorgestrel y etinilestradiol), la prevalencia de acné (mayor en las que recibieron nomegestrol) y marcadores de hemostasia (menores cambios asociados con la estrategia nueva). El uso de nomegestrol y estradiol se asoció con mejoría en el dolor, la retención de líquido, las alteraciones en la concentración y cambios en la conducta en comparación con etinilestradiol y drospirenona, pero en el primer grupo hubo menor excitación emocional y mental.

Formulaciones de liberación extendida

A diferencia de los primeros anticonceptivos orales, en la actualidad los fármacos no provocan síntomas similares al embarazo, la eficacia es alta cuando se toman los comprimidos adecuadamente, la fertilidad es restaurada rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento y no hay beneficios médicos asociados con las metrorragias regulares (mientras que éstas provocan dolor pelviano, migraña, exacerbaciones de asma y cambios emocionales). Muchas mujeres prefieren directamen-

te eliminar las metrorragias, por lo que se diseñaron comprimidos monofásicos de 30 µg de etinilestradiol y 0.15 mg de levonorgestrel que podían ser administrados durante hasta 84 días consecutivos (con siete comprimidos finales con placebo), por lo que se reducía el número de episodios de metrorragia a cuatro por año. Posteriormente se diseñó una estrategia en la que los siete comprimidos con placebo eran reemplazados por 10 µg diarios de etinilestradiol, con el fin de reducir aun más la metrorragia, pero se asociaba con sangrados no planificados en 40% de las mujeres, especialmente entre los días 43 y 58 del primer ciclo (lo que provocaba abandono del tratamiento en hasta 9.6% de los casos). Es por esto por lo que se diseñaron dos formulaciones nuevas para evitar las metrorragias.

En el primer producto se utilizó un esquema extendido de dosis ascendentes en el que la dosis de levonorgestrel de cada comprimido era mantenida en 0.15 mg, pero la de etinilestradiol aumentaba progresivamente (20 µg en los primeros 42 comprimidos, 25 µg en los próximos 21 y 30 µg en los últimos 21, seguidos por siete comprimidos con 10 µg del fármaco). Esta formulación se asoció con menor incidencia de metrorragias no planificadas, especialmente en las primeras fases del ciclo. En un estudio en el que 3701 mujeres fueron expuestas a esta combinación (57.9% completaron el año de tratamiento) se observó que la tasa de embarazo en las de 18 a 35 años era de 2.82%, con una tasa de fracaso del método de 3.06% al año. La tasa de amenorrea fue de 1.9% en los primeros tres meses, y de 10.1% en el último ciclo; la mediana del número de días de metrorragia se redujo de 4 en el primer ciclo a 0 entre el segundo y cuarto ciclo (con sólo tres días de sangrado leve en los últimos dos ciclos), y sólo se observaron tres casos de tromboembolismo venoso.

Otras estrategias de ciclo extendido fueron los esquemas flexibles monofásicos en los que se administraban 20 µg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona durante un año, con cuatro días libres de hormonas en caso de que hubiera metrorragias no planificadas de tres días o bien la falta de hormona durante cuatro días en cualquier momento que la paciente prefiriera (en ambos casos, entre los días 25 y 120 del ciclo). De 1864 mujeres evaluadas, 1406 participaron en la primera estrategia, 226 en la segunda, y las restantes fueron expuestas a ciclos convencionales de 24 días con los fármacos y cuatro con placebo. En el primer grupo se registraron significativamente menos días con metrorragia en comparación con el segundo y el último

grupo (40 contra 47 y 52 días, respectivamente), y las tasas de compleción del tratamiento durante un año fueron de 61.6%, 65.8% y 69%, en ese orden. La tasa de fracaso del método fue de 1.63% en el primer grupo, y la de satisfacción fue de 77%, con la percepción general de las mujeres de que era un método fácil de comprender y seguir.

En otro estudio aleatorizado se comparó el primer esquema con una estrategia fija extendida de tres meses y con tratamientos habituales de 28 días, y el primer método se asoció con una tasa de fracaso del método de 1.42% anual y 41.0 días con metrorragia (en comparación con 60.9 y 65.8 días en los otros grupos, respectivamente). En el primer grupo hubo tres casos de trombosis venosa profunda, pero sólo 1% de las mujeres que siguieron este tratamiento durante una fase de extensión de un año (para evaluar la seguridad) abandonaron la combinación por efectos adversos. Esta estrategia se asoció además con mejoría en el dolor asociado con dismenorrea.

Conclusiones

En los últimos años han aparecido formulaciones y esquemas nuevos de ACO diarios, con diferencias considerables con los compuestos previos. En dos de estas formulaciones se utilizan progestágenos nuevos que inducen mayor supresión endometrial, por lo que se puede sustituir los estrógenos más potentes utilizados previamente, como el etinilestradiol, por estrógenos más débiles como el estradiol. En las otras dos nuevas opciones se modificaron los esquemas de uso extendido de los comprimidos, con el fin de reducir el número de días de metrorragia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/data/resiic.php/151226